



TITLE:

第18回 近畿脳腫瘍研究会

AUTHOR(S):

CITATION:

第18回 近畿脳腫瘍研究会. 日本外科宝函 1984, 53(1): 243-270

ISSUE DATE:

1984-01-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/208738>

RIGHT:

第18回 近畿脳腫瘍研究会

日 時 昭和58年 9月17日 (土)

会 場 大阪桐杏学園会議室

世話人代表 北野病院脳神経外科 端 和夫

1) 小脳原発性 glioblastoma の 1 例

国立奈良病院脳神経外科

竹村 潔, 森本 哲也

榊 寿右, 堀 治

奈良県立医科大学脳神経外科

京井喜久男, 内海庄三郎

Glioblastoma multiforme は成人の脳腫瘍の中では popular なものの 1 つである。しかし、小脳原発のものとすると、glioblastoma 全体の 0.24% との報告もあり、比較的、稀なものと考えられる。最近我々は、小脳原発の glioblastoma multiforme を経験したので報告する。

症例は78才男性、軽症の頭部外傷をきっかけに歩行障害で発症した。他院で CT scan が行なわれ、水頭症の診断で V-P shunt 術を受けている。術後歩行障害は軽状したが、術後1カ月頃より再び歩行障害をきたしたため、昭和57年10月3日、当科を初診した。初診時神経学的陽性所見としては、左方向への nystagmus、右小脳半球症状、trunkal ataxia を認めた。

同日 CT scan を施行、plain CT では右小脳半球深部に、境界の比較的明瞭な low density area を認め、その周囲は ring like に enhancement をうけた。IVth ventricle はやや左前方へ圧排されていた (Fig. 1)。

血管撮影では右小脳半球に右 AICA よりの feeder を有する tumor stain を認め、early venous filling も認めた (Fig. 2)。

10月8日、右後頭下開頭により腫瘍の亜全摘を行った。腫瘍は cyst を有する、grayish yellow の soft で易出血性の組織であった。

組織学的には、構成細胞は多形性、異形性に富み、核は濃染され、mitosis, endothelial proliferation, necrosis を認めることから glioblastoma multiforme と診断した (Fig. 3)。

現在までのところ、小脳原発 glioblastoma multiforme の報告は60数例を数えるのみで、Cushing の862例の glioblastoma, Zülch の4000例の脳腫瘍中には小脳の glioblastoma の報告はなく、比較的稀な疾患と考えられる。また、CT 所見をも含めた報告はさらに少数であるが、CT 上の特徴は、小脳半球に大きな mass が存在し、その mass の割に mass effect が少ないこと、明確な peritumoral edema を欠くことといわれる。小脳の glioblastoma の術前診断は困難であろうが、CT 所見から疑いをもつことは可能であろう。

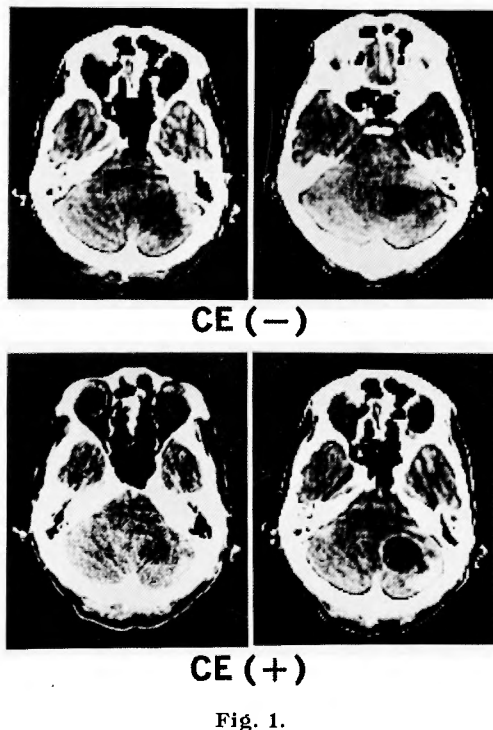


Fig. 1.

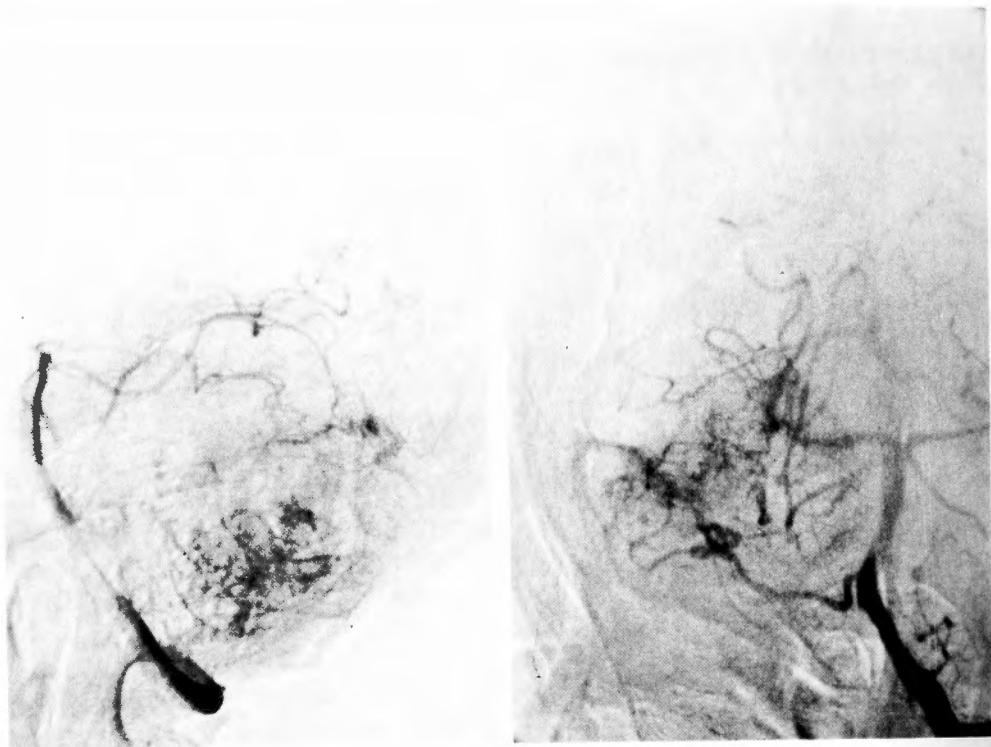


Fig. 2.

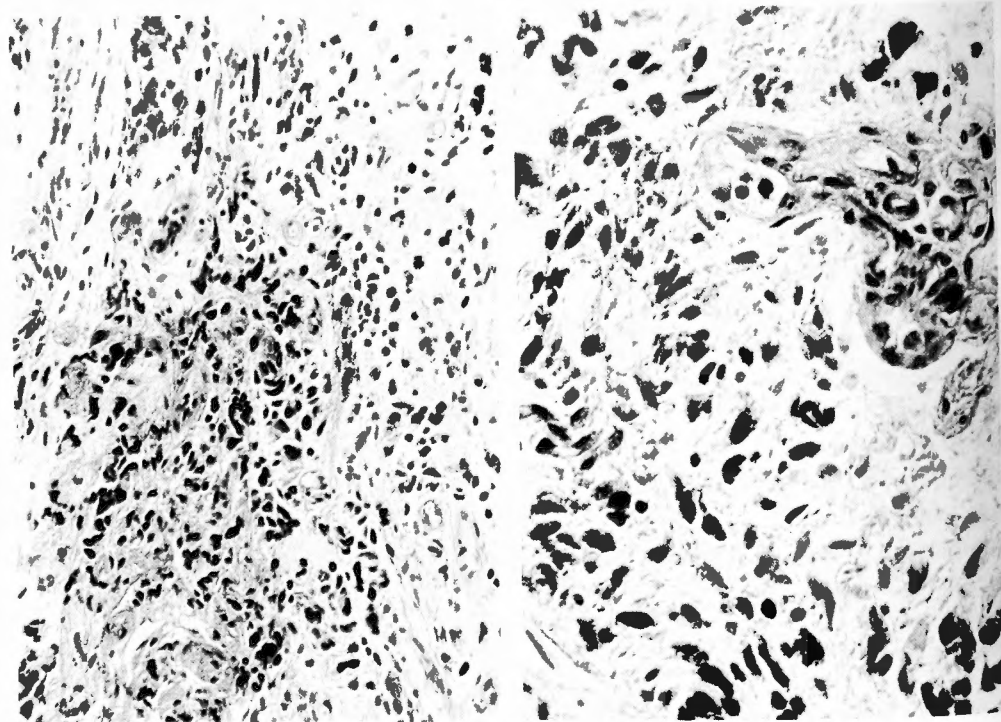


Fig. 3.

2) Multicentric glioblastoma の1例

国立奈良病院脳神経外科

森本 哲也, 竹村 潔

榑 寿右, 堀 浩

奈良県立医科大学脳神経外科

京井喜久男, 内海庄三郎

Multicentric glioma の発生頻度は、一般的には極めて低いとされている。私達は、最近このような症例を経験したので報告する。

患者は、72才女性。昭和57年9月5日に、左片麻痺と頭痛にて発症。CT で、右前頭頭頂葉に low density の mass が認められ、ring-like に enhance された (Fig. 1)。右逆行性上腕動脈撮影では、この腫瘍は suprasylvian の hypovascular mass であった。10月14日に、右前頭頭頂開頭にて、tumor cyst を puncture するとともに subtotal removal を行なった。摘出標

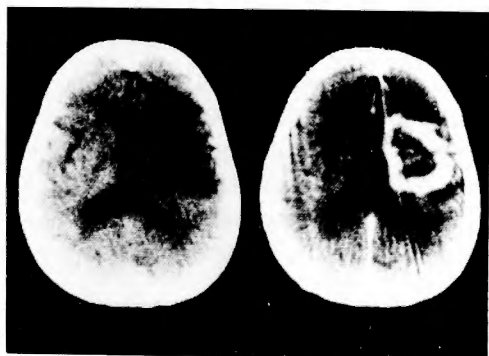


Fig. 1. Plain and enhanced CT scan on admission. Tumor is seen in the right fronto-parietal region with ring-like enhancement.



Fig. 2. Plain and enhanced CT scan at recurrence of neurological status. Tumors are seen not only in the right cerebral hemisphere but also in the left frontal lobe.

本の組織像は astrocytoma grade III であった。

術後放射線治療を併用し、約1カ月半後には、つえ歩行可能となり自宅療養生活を送っていた。翌年2月初旬より、再び神経学的症状の悪化を来し近医にて follow されていたが、更に2カ月後には、頭蓋内圧亢進症状が増強し、歩行不能、嚥下困難となり来院。このときの CT では、右前頭葉に強く enhance される tumor を認めるのみならず、左前頭葉にも enhanced mass が存在した (Fig. 2)。患者は昭和58年4月7日に死亡。剖検脳にて左前頭葉に腫瘍の存在が確認され、左右の腫瘍間には全く連続性は認められなかった (Fig. 3)。右半球腫瘍の組織像は astrocytoma grade III であったが、左半球腫瘍のそれは、核や細胞の異形性が著明で、核分裂像も多く、右半球腫瘍とは明らかに異なった所見を呈した。

以上の剖検脳および組織所見から、本症例は、左右大脳半球に、時期を異にして発生した multicentric glioblastoma と診断された。

Multicentric glioma の発生頻度は、glioma 800例中7例、0.9% (Henschen, 1955)、173例中4例、2.4%

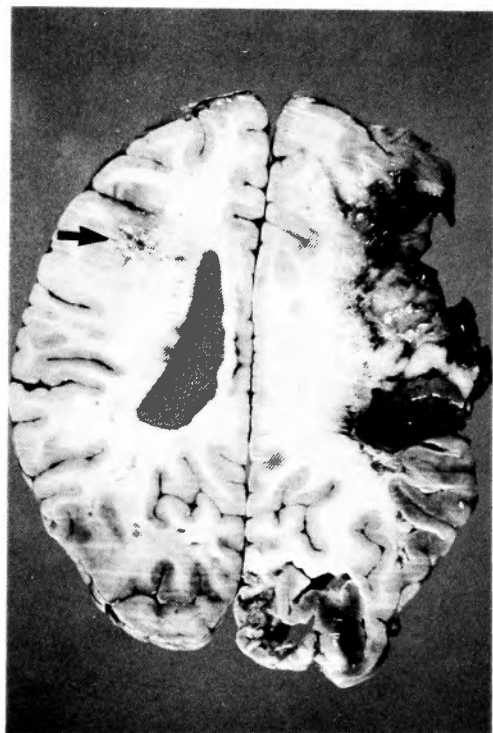


Fig. 3. Autopsied brain. A small mass lesion is seen in the left frontal lobe with correspondence to CT scan (arrow).

(Russell & Rubinstein, 1959) と極めて低い。しかしながら、本腫瘍の診断には、その criteria, すなわち、macroscopic および microscopic 共に、腫瘍間に全く連続性のないことを確認することが重要であり、診断には慎重を要する。

3) 発生時期を異にした多発性髄膜腫の 1 症例

大阪医科大学脳神経外科

岩田 隆, 浜野 信彦
志熊 道夫, 北村 純司
松井 孝嘉, 太田 富雄

発生時期を異にした多発性髄膜腫の1症例を報告した。症例は50才女性で、頭痛・嘔吐、視力障害および右運動障害にて発症し、入院時、意識レベルは10、うっ血乳頭、右不全片麻痺、右知覚低下を認めた。CTでは、左側脳室三角部に腫瘍があり、CE は均一かつ著明であった (Fig. 1)。血管写でも、ant. 及び post. choroidal art. から腫瘍血管が造影され、毛細管相から静脈相にかけて均一な tumor stain を認めた。左頭頂側頭開頭、transcortical approach により、腫瘍を摘出した。術後12カ月目の CT では、腫瘍の再発又は、他部位に新たな病変はなかったが (Fig. 2)、更に11カ月を経過した頃、再び頭痛・嘔吐および意識障害が出現し、当科へ再入院した。再入院時の CT では、左



Fig. 2.

前頭部に出血を伴った新たな腫瘍を認めた。前回の左側脳室三角部には腫瘍の再発はなかった (Fig. 3)。左前頭開頭について、前頭蓋底部の硬膜に付着部を有する腫瘍をその硬膜も含めて全摘出した。組織学的には、初回のもは fibroblastic meningioma であり、2回目のもは、核の不均一、mitosis を認める malignant meningioma であった。多発性髄膜腫については、こ



Fig. 1.

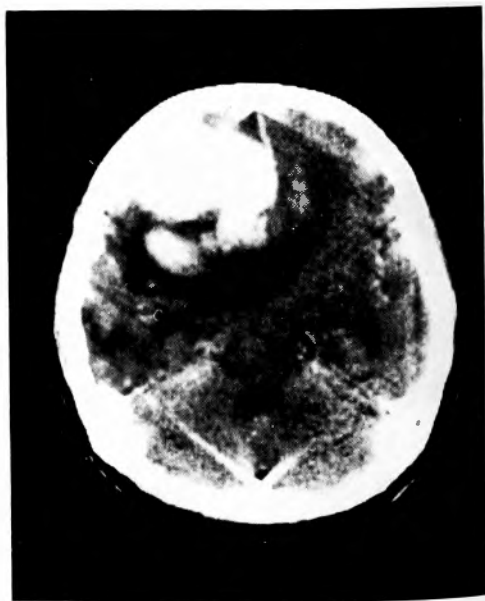


Fig. 3.

れまで諸家により多数の報告がなされている。頻度は1~2%とされているが、近年CTによりその診断も容易かつ正確となり、その頻度はもっと高いという指摘もある(8.9%, Lusins, 1981)。しかしながら、我々の症例のように、短期間に新たな悪性髄膜腫が発生時期を異にして出現し、その経過をCTで追えた報告例は稀である。

4) 小児側脳室内腫瘍 7 例の検討

兵庫県立こども病院脳神経外科

多田 剛, 坂本 敬三

小林 憲夫

小児脳腫瘍のうち比較的少ないとされている側脳室腫瘍について検討した。自験側脳室腫瘍は全脳腫瘍85例中8例で9.4%である。これは、Koosらの10.4%,

表1 Lateral ventricle tumors in infancy & children

Type of tumors	No. of tumors
1. Intraventricular tumors	
Ependymomas	2
Ependymoblastoma	1
Choroid plexus papillomas	2
2. Paraventricular tumors	
Astrocytomas	3

Cuneoらの6%同様全年令の比率に較べやや高率である。組織学的に分類すると表1の如くであった。性差は男5名女3名で年令は生後22日から10才まで分布している。発生部位は前角部1例、体部2例、三角部4例、下角部1例である。発症年令と症候につき検討すると、大泉門のひらいている乳児例においては頭囲

表2 Relationship between age & symptoms

Case	Age	Symptoms	Histology
S.U.	22d.	Vomiting	Astrocytoma
M.K.	4m.	Increased head circumference	Ependymoblastoma
T.M.	5m.	Increased head circumference	Choroid plexus papilloma
Y.U.	1y. 2m.	Disturbance of consciousness	Ependymoma
Y.K.	1y. 11m.	Disturbance of consciousness Vomiting	Choroid plexus papilloma
K.W.	3y. 9m.	Headache Vomiting Convulsion	Astrocytoma
K.N.	7y.	Disturbance of visual acuity Motor disturbance	Astrocytoma
H.K.	10y.	Disturbance of consciousness Hemiparesis Urinary disturbance	Ependymoma

表3 Relationship between operation & prognosis

Case	Age	Histology	Method	Massive hemorrhage	Prognosis	Follow up
T.N.	5m.	Choroid plexus papilloma	Total r.	—	Good	6m.
K.W.	3y. 9m.	Astrocytoma	Partial r. + Radiation	—	Good	12y. 7m.
S.U.	22d.	Astrocytoma	Partial r. + Radiation	+	Good	6y. 9m.
H.K.	10y.	Ependymoma	Partial r. + Radiation	—	Good	3y. 1m.
K.N.	7y.	Astrocytoma	Partial r. + 2nd ope.	+	Fair	2y. 6m.
Y.U.	1y. 2m.	Ependymoma	Partial r.	+	Died (cardiac arrest)	
M.K.	4m.	Ependymoblastoma	Partial r. + Radiation	—	Died (tumor bleeding)	

拡大が主症状となり来院する傾向がみられるのに対しこれ以後の例では意識障害が前面に出る。さらに3才以後になるとそれぞれ固有の症状が出現する傾向がみられた(表2参)。次に主症状と病悩期間とを比較すると、8日から19日と比較的急性に意識障害が出現する場合と2ヶ月から3ヶ月と徐々に症状が明らかとなる場合の2群に大別できた。頭部単純写真について検討すると縫合離開はすべての症例にみられたが、1才2ヶ月までの症例には腫瘍部分の頭蓋骨が薄化し指圧痕ができ、患側頭蓋が大きくなる傾向がみられた。脳血管撮影では固有側脳室腫瘍4例すべてに、前脈絡叢動脈がfeederとなっていた。最後に手術と予後との関係を検討する。現在生存中の症例と死亡した症例を比較すると手術時の出血をいかに処理するかが一つのポイントになっている。従来より側脳室腫瘍は、はじめに脈絡叢と流入血管を処理することが強調されているが、小児例では出血量の増加は直ちに循環不全をまねくため、脳血写にて流入血管を同定し、これを念頭においたアプローチが不可欠である。このように出血を処理し、腫瘍を全摘あるいは全摘に近く切除した症例の予後は良好である。部分切除となったastrocytoma 2例とependymoma 1例には放射線療法を行い、別のastrocytomaには再手術を行なった。現在4例中3例にはCI上再発を思わせる所見はない(表3参照)。以上小児側脳室腫瘍の自験例を検討し報告した。

5) 貧血性梗塞を起こした下垂体腺腫2例

大阪大学医学部脳神経外科

斎藤 洋一, 有田 憲生
竹本 理, 早川 徹
最上平太郎

大阪大学医学部第二病理

森 浩史, 松本 圭史

国立大阪病院脳神経外科

赤木 功人

大阪府立成人病センター

森 信太郎

下垂体腺腫が腫瘍内に出血を起こし下垂体卒中の症状を呈することがあることは広く知られている。しかし腺腫が梗塞を起こし下垂体卒中症状を発現した報告は少ない。我々は貧血性梗塞に陥り、下垂体卒中様症状を示した下垂体腺腫を2例経験したので報告する。

症例1: 27歳の女性。突然の激しい頭痛、視力障害、軽度の意識障害が出現した。CTでは鞍上部に進展したenhanceされるtumorが存在し、鞍内にはlow density areaを伴っていた(Fig. 1)。摘出された腺腫には壊死部分と、肉芽組織とが混在しており、組織構築よりadenomaと診断された。内分泌学的にはnon-functioning adenomaであった。

症例2: 50歳男性。激しい頭痛、嘔吐にて発症し、翌日には左動眼神経麻痺、視力視野障害も出現した。CTでは鞍上部に進展したtumorはring状にenhanceされた(Fig. 2)。発症後10日目、視力障害が急速に悪化したため、緊急に経蝶形洞手術を施行したところ、様々な段階の壊死像がある下垂体腺腫が得られた。内分泌学的にはnon-functioning adenomaであった。術後10日後には両耳側半盲も消失し、視力は両側0.8まで改善した。

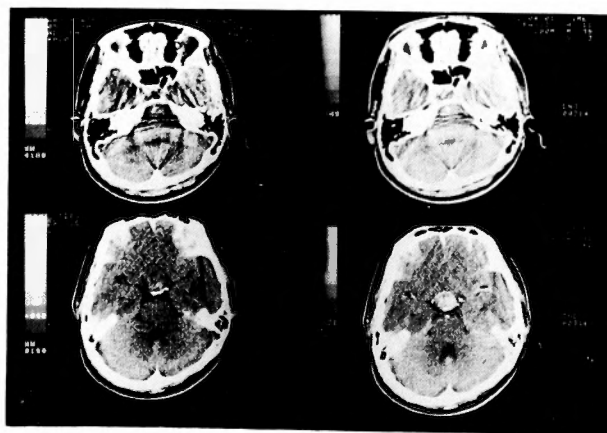


Fig. 1.

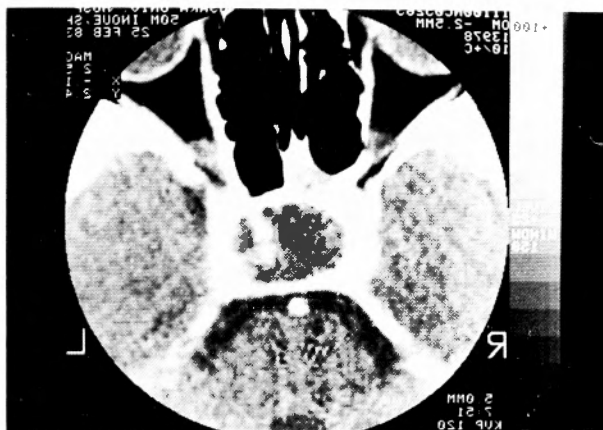


Fig. 2.

下垂体卒中の中 CT 像の解析も報告されているが、ring-like enhancement, diffuse enhancement, local low density area などの所見は腫瘍内出血でも梗塞でもみられ、我々の 2 症例においても術前に梗塞と診断するのは困難であった。

下垂体腺腫のような sinusoid の発達した組織では、たとえ梗塞を起こしても出血性梗塞の形をとるのが普通と考えられる。我々の症例は二例とも貧血性梗塞であり稀と考えられるが、周辺組織のうっ血、浮腫により下垂体卒中の症状が発現したと考えられる。

眼症状を主体とする腫瘍内出血例も梗塞例も、経蝶形洞手術による減圧を早期に図ることが最もすぐれた治療と考えられる。

6) 原発巣不明の頭蓋骨結核の 1 例

加古川市民病院脳神経外科

行田 明史, 福田 裕

野村 史郎

加古川市民病院病理

春井 平資

化学療法の進歩、その他により結核患者が激減した現在では、頭蓋骨に発生する結核は、極めて稀なもので、近年我が国ではほとんど見られず、東南アジア・アフリカの文献に散見される程度である。しかもその大部分は 20 才以下、特に幼小児期に発生している。

我々の症例は 61 才女性で、約 10 ヶ月前から気づいた右前頭部腫瘍が、最近増大傾向が著しい為に来院、神経学的には、9 年前の脳卒中による右片麻痺以外には異常なく、頭部単純撮影では腫瘍に一致して骨欠損

像を認め、CT では右前頭部に頭蓋内外に共通する低吸収域を認めた。脳血管写では異常なく、頭蓋骨腫瘍の診断で手術を施行し、腫瘍を全摘出した。術中に見られた冷膿瘍および術後の組織検査で結核と判明したが胸部をはじめ身体他部に原発巣を示唆する病変は見当らなかった。術後経過は順調で、頭蓋骨形成術のあと全治退院している。〔考按〕症状は、discharging sinus がほぼ全例にみとめられ、他に cystic swelling over scalp and tenderness, headache and fever, fits and spells of unconsciousness, CSF rhinorrhea 等があげられている。そして、前頭骨と頭頂骨に好発している。次に診断であるがまず検査所見としてはツ反陽性、肺結核の存在、血沈値の亢進、VDRL 陰性等があげられる。頭蓋単純写では、osteolytic な lesion を示すものが多く稀に骨肥厚を示す型もみられる。確定診断は結核菌の証明、もしくは組織学的に特異的結核病巣を証明することが必要である。

最後に治療であるが、当然のことながら、抗結核剤による化学療法に加え、腐骨を含めた結核病変の摘除が治癒を早める有効な手段であると考えられる。

7) 形質細胞腫、後頭蓋窩硬膜外腫瘍として神経症状を発現した 1 例

神戸中央市民病院脳神経外科

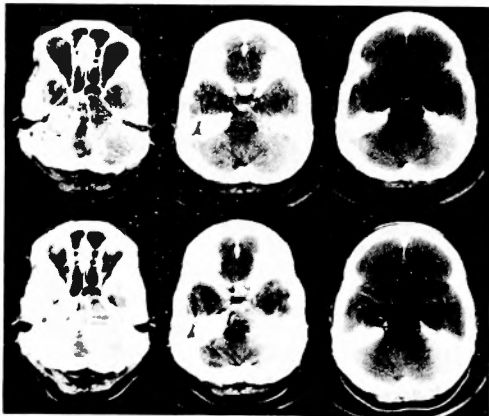
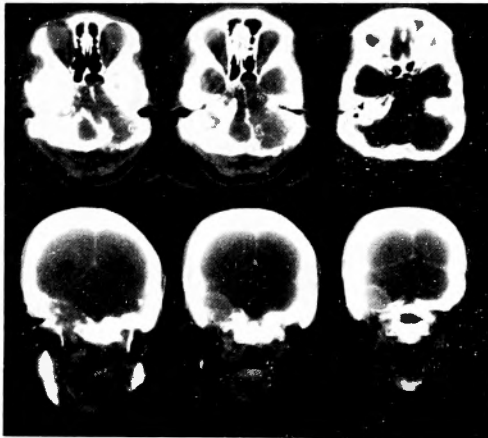
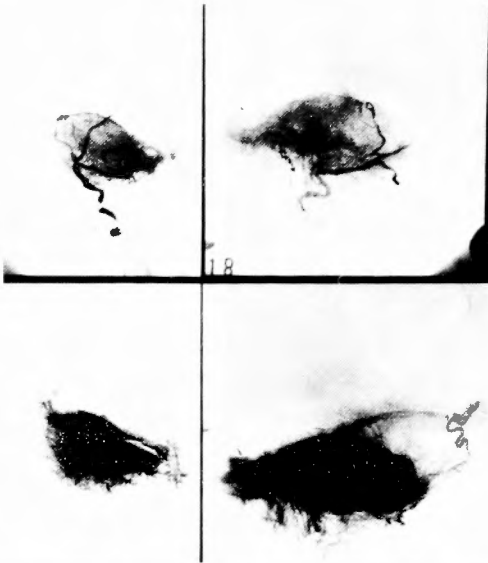
佐藤 慎一, 中尾 哲

伴 貞彦, 難波 晃

福光 太郎, 山本 豊城

尾形 誠宏

形質細胞腫は、通常多発性の骨髓内増殖すなわち多



7) Fig. 1.

発性骨髄腫という形をとる。そして穹隆部頭蓋の髄内での腫瘍性増殖は multiple punched out lesion としてよく知られている。

しかし、本病変が増大する腫瘤として神経組織を圧排する事は稀であり、この様な形質細胞腫1例を経験したので報告する。

症例は63才女性で、8カ月来の小脳失調、右第8及び12脳神経麻痺、眼振、記銘力障害を呈した。X線検査では、右後頭骨から錐体骨を中心に右頭蓋底を広範に骨侵蝕していたが、全身骨には異常を認めなかった。CTでは右小脳半球外側に高吸収域を認め、かつ均質に造影剤増強を受けた。脳血写では、外頸動脈領域から著しい腫瘍陰影を認めた。開頭術により、後頭蓋窩硬膜外易出血性腫瘍を摘出し、形質細胞腫と確定した。胸骨骨髄穿刺及び血清免疫電気泳動により IgG-K 型多発性骨髄腫と確定診断され、化学療法及び局所放射線照射を行い神経症状の改善をみた。

8) CT で経過を追跡した gliomatosis cerebri の1例

滋賀医科大学脳神経外科

椎野 顕彦, 須田 金弥

松田 昌之, 半田 譲二

滋賀医科大学第二病理

狭間 章忠

Gliomatosis cerebri は、グリア系腫瘍細胞が、脳の構築を崩すことなく、びまん性に浸潤発育する稀な腫瘍性疾患で、その臨床診断は困難な場合があるとされている。最近我々は、2年半にわたり CT で経過を追跡し、病理組織検査により確定診断された1例を経験した。

〔症例〕

71歳、男性。昭和55年12月、眩暈、頭重感、意識消失発作を主訴に入院。CTにより側頭葉に低吸収値域を認め、viral encephalitis が疑われたが、2週間後に症状が軽快したため退院した。昭和58年4月、記憶障害、鉤回発作、頭痛、嘔吐を主訴に再入院した。神経学的に、痴呆、多幸症、顔面を含む軽度の右不全麻痺、右下1/4同名半盲、健忘性失語などが認められた。CTでは、左大脳半球から間脳にかけて、びまん性の低吸収値域が著明な mass effect を伴って認められた。左側頭葉切除試料の病理組織診断は、fibrillary astrocytoma であった。

〔考察〕

従来より, gliomatosis cerebri の pathogenesis に関しては議論を呼ぶ所であるが, 1952年に, Malcurd らが提唱して以来, 今日では, 主として glia 系の腫瘍性病変であるという意見が大多数を占めている。

今回我々の経験した症例も, 病理組織診断は, fibrillary astrocytoma であった。

従来より, 本疾患に対する有効な検査法はなかったが, 最近では CT による症例報告も散見される様になった。しかし, 我々の経験した様な長期にわたる CT による経過追跡の報告はなかったので, 発表した。

9) Glioma の集学的療法

—CT 像と予後—

関西医科大学脳神経外科

沼 義博, 河本 圭司
川上 勝弘, 西村 卓司
奥山 輝実, 安田 敬済
三木 一仁, 守田 和彦
松村 浩

脳腫瘍, 特に glioma に対して集学的療法が行われているが, その CT 上の変化に関する報告は少ない。我々は, 外科的療法後の残存腫瘍に対して, ^{60}Co 照射, ACNU 頸動脈注, OK432 による集学的療法を施行し, CT 上の効果と予後と対応させた。

対象は集学的療法を施行した群 (glioblastoma 20例, 良性 astrocytoma 11例) と, 手術, ^{60}Co 照射のみ (glioblastoma 19例, 良性 astrocytoma 11例) 総計 61 例でこれらを平均 2 年間追跡した。

〔結果〕 平均生存期間 (survival rate) では, gliobla-

Effects on CT in the different patterns

enhanced pattern		effect on CT				cases of recurrence
		excellent	good	fair	poor	% of excellent cases
Glioblastoma n=20	Ring like n=12	●●●●●●	●●●●●●			50 %
	Diffuse n=2		●	●		0 %
	Patchy n=6	●	●●	●●●		16 %
Astrocytoma n=11	Ring like n=2	●	●			50 %
	Diffuse n=2			●●		0 %
	Patchy n=7	●	●●●	●		14 %

●: recurrence

図 2

stoma において, 1 年目で約 40%, astrocytoma で約 20% の延命効果が認められた (図 1)。CT 上の効果をみると glioma 31 例中 24 例に効果があった。しかし astrocytoma では enhancement pattern による相違は症例が少なく明らかではなかった。Glioblastoma では ring-like パターンを示しているうち excellent 12 例中 6 例 50% と最も効果があり, 又再発率も少なかった (図 2)。Glioblastoma 20 例に関し, CT パターンにおける enhanced area の面積の変化を追跡したものであり, ring-like パターンを示すものが patchy diffuse パターンよりも集学的療法により良好な結果を示し, この効果は 1~3 ヶ月である程度予測可能で 3 ヶ月以降は相対的面積比の変動は少なかった (図 3)。

〔考察〕 ring-like パターンを示す例で効果が良好であったのは, 血管も豊富で, 感受性の強い G_2+M 期細胞が多いが, この部位を ACNU と分割照射を併用した synchronization にもとずき, 効果的に増殖細胞を死滅させ腫瘍減少がみられたためではないかと思われる。

survival rate of Glioblastoma

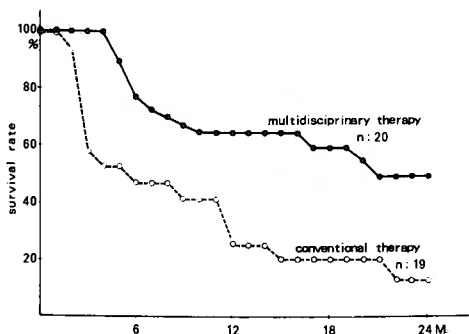
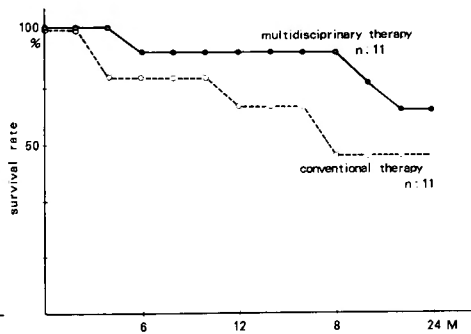


図 1

survival rate of Astrocytoma



Changes of Tumor volume on CT

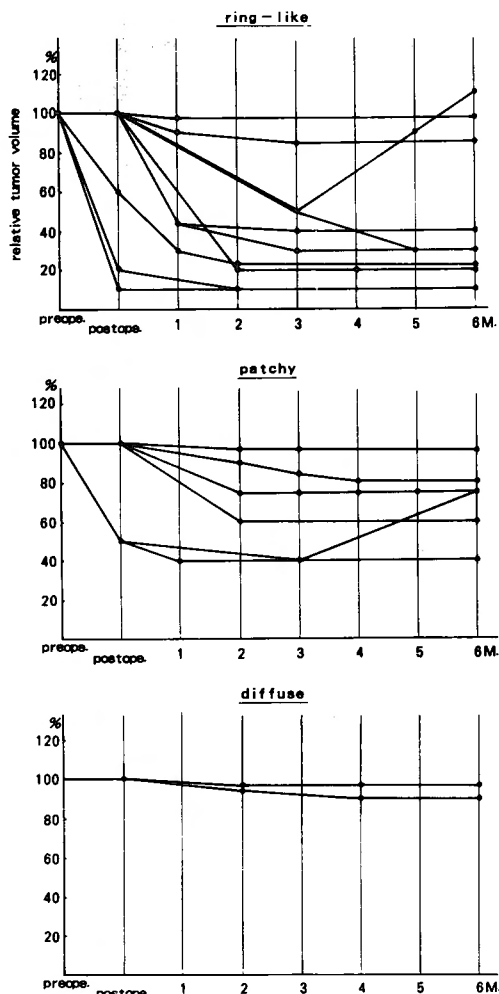


図 3

我々の集学的療法では、約3ヶ月以内に、enhanced area の減少によりその効果が予測できたが、この治療で改善されなかった例に対してどのような治療を加えるかが今後の問題と考えられる。

〔結論〕 glioma の集学的療法ではCT上の、enhancement のパターンは予後と関係していた。

10) CT 上鑑別診断が困難であった optic glioma の1例

奈良県立医科大学脳神経外科

中瀬 裕之、橋本 宏之

平林 秀裕, 南 茂憲
渡部 安晴, 今西 正己
飯田 紀之, 外賀 昭
京井喜久男, 内海庄三郎

Optic glioma は、発生部位により anterior type と posterior type に分類されるが、posterior に関しては、他の suprasellar tumor との鑑別が困難なことが多い。特に CT 上、craniopharyngioma と鑑別が困難であった optic glioma の一例を経験したので報告する。

症例は3才男児。1才6ヶ月頃より歩き始めていたが、2才頃より歩行障害出現。歩行障害が徐々に進行するため、小児科を受診した。Plain CT で、suprasellar mass 及び hydrocephalus を認め、当科に紹介された。当科初診時、意識傾眠、頭囲拡大、眼底は、rt-choked disc, lt-pale disc であった。

頭蓋単純撮影では、頭蓋拡大及び縫合離開などの頭蓋内圧亢進の所見を認め、レーゼ撮影では、特に異常はなかった。入院後直ちに右 V-P shunt 施行。その後、plain CT (図1左) で、suprasellar region に iso~ low density mass を認め、造影剤により (図1右)、球状に増強された。

Coronal CT (図2) では、造影剤により増強された tumor の右上方に一部辺縁の増強を伴う cyst を認めた。Coronal CT の後、直ちに左 V-P shunt 追加した。

以上より、craniopharyngioma も否定できず、手術を行った。interhemispheric approach にて、chiasm 及び lt-optic nerve の腫大を認めた。迅速標本にて、astrocytoma であった。その後、cyst を穿刺して、黄色高蛋白の液を得た。

摘出標本の HE 染色 (図3) では、左のごとく毛様の突起をもつ長紡錘形細胞が梁状に密に増殖している部分と、右のごとく、microcyst を伴い細胞が疎である部分の二相性を示した。PTAH 染色にて、神経膠線維が豊富に証明され、pilocytic astrocytoma juvenile type と診断した。

本症例は、一部に cyst を有しており、craniopharyngioma との鑑別が困難であった。Craniopharyngioma は、幼児例の約20%に calcification を欠き、このような非典型的なタイプでは、optic glioma との鑑別は、CT 上困難なことが多い。

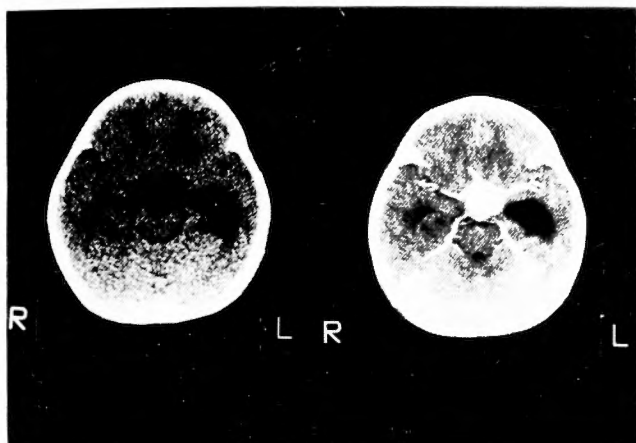


図 1



図 2

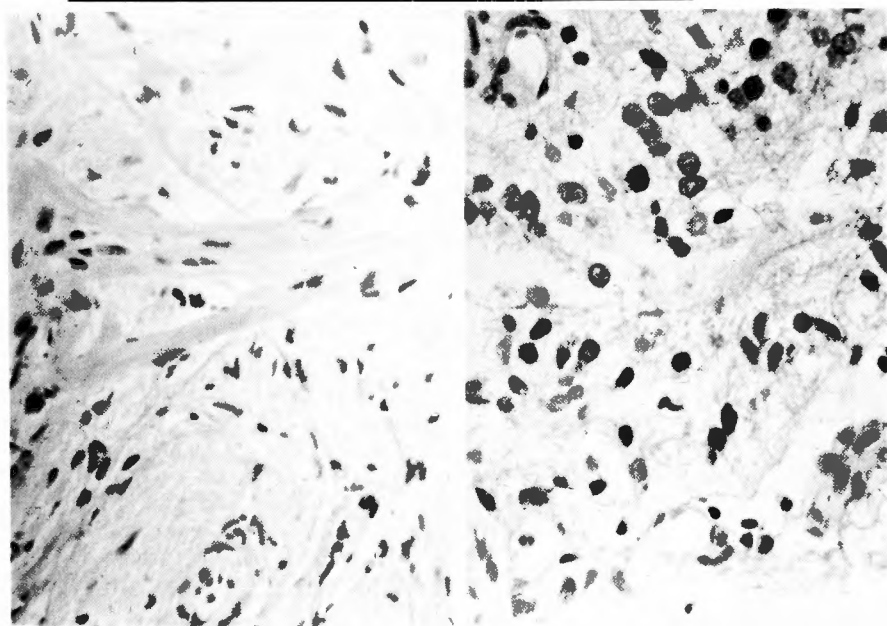


図 3

11) Lhermitte-Duclos disease の1症例

北野病院脳神経外科

青山 育弘, 端 和夫
 平野 亮, 任 清
 下竹 克美, 小川 説郎
 宝子丸 稔, 酒谷 薫

大阪市立大学脳神経外科 赤野 義則

症例は1才10カ月の男児で頭囲は平均より6cm 拡大しており, 歩行が少し不安定であった。小脳症状, 脳圧亢進症状は殆んど認めなかった。頭蓋単純X線では頭蓋の拡大を認めたが縫合の離開はなし。CT では左小脳半球を中心に高吸収領域が不規則にあり, 一部は folia の形を示していた。虫部には低吸収領域もみられ, 第4脳室は前上方に圧排されていた。CE は(-)であった。脳底槽, シルビウス槽の拡大, 側脳室およびテント上硬膜下腔の拡大も認めた。左VAG では左小脳半球から虫部にかけて avascular mass lesion を認めた。NMR-CT ではスピネコーではっきりしなかった病変部が, インバージョンリカバリーで黒く見え, T₁ の延長を認めた。左後頭下開頭術を施行した。左小脳半球は, folia の肥大を認めたが, 脳表からは病変らしき所見は認めなかった。左小脳半球外側部の lobectomy を施行した。病変部小脳半球皮質には通常の分子層, 神経細胞層, 顆粒層の層形成が完全に消失し, 神経細胞が広範に見られ, 軸索の増生が見られた。一部 glia 細胞の混在も認めた。大小の神経細胞には,

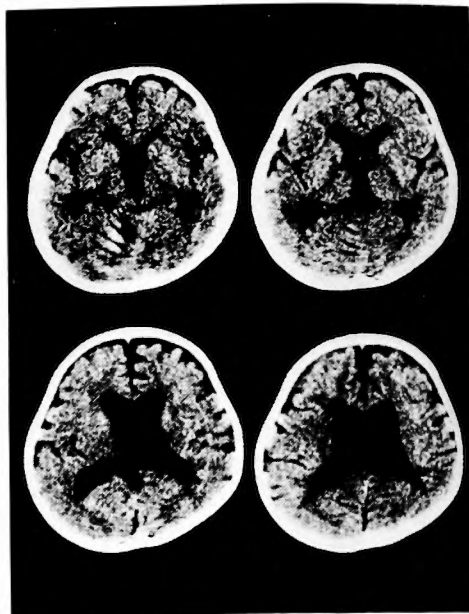


図2

変性した所見はなく, 小血管に接して石灰沈着を認めた。

1920年に Lhermitte, Duclos が発表した, 先天奇型に起因した小脳皮質神経細胞腫, と類似疾患として dysplastic gangliocytoma of the cerebellum, diffuse hypertrophy of the cerebellar cortex 等の名で約40症例報告されてきた。皮質内層に神経細胞の増生, 外層に神経線維の増生が見られ, Purkinje 細胞は消失している。臨床的には, 男に多く, 発病年齢は30~40才

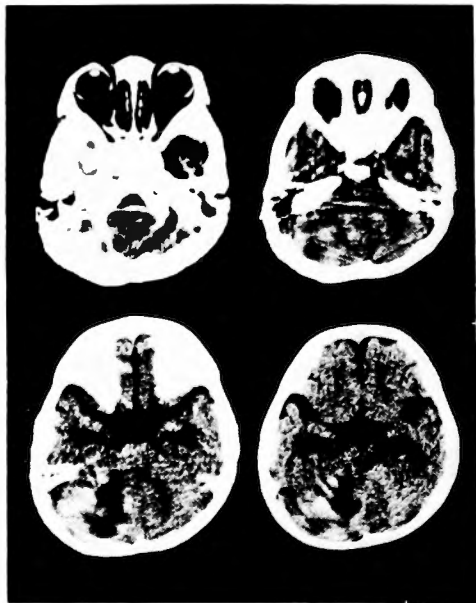


図1



図3

台に多く、小児例の報告はない。脳圧亢進症状を示すが、術後経過は良好なことが多い。

12) 特異な組織像を呈した cystic glioma の 1 例

京都第2赤十字病院脳神経外科

伊林 範裕, 久保 哲
武美 寛治, 関本 達之
池田 正一

組織学上、興味ある所見を示した小児の神経膠腫の1例を報告する。

症例は12才、男児。けいれんで発症。入院時、神経学的に異常所見を認めなかった。

CT では右前頭葉に cyst を認め、cyst wall には石灰化と一部 enhancement を示す部分を認めた。右頸動脈写では右前頭葉に無血管野を認めたが、異常血管は認めなかった。

手術所見は、cyst は実質内に存在し、その壁は平滑で正常組織と類似しており、CT 上 enhancement を示した部分に赤褐色のやや強い組織を認め、これを全摘し、さらに囊腫壁を部分摘出した。

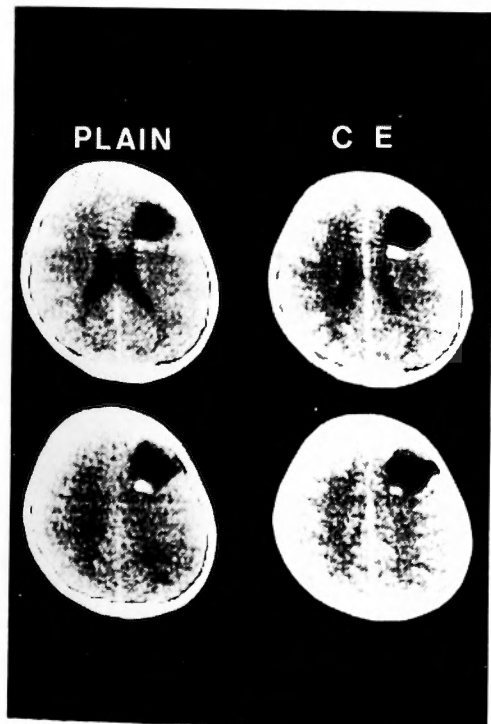


Fig. 1.

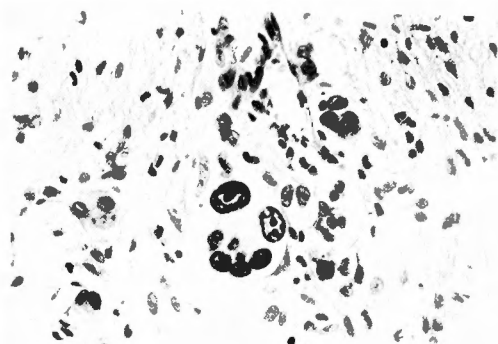


Fig. 2.

組織学的には、腫瘍細胞は、核の大小不同 hyperchromatism 等、多形性に富んだやや大型の細胞で、giant cell, multinucleated cell の出現率が高い。necrosis, pseudopallisading, endothelial proliferation, mitosis の所見は認めなかった。Cyst wall の一部に、層状の石灰化と、血管腫様組織を認めた。GFAP 染色では、異形性の強い細胞の中に陽性細胞を認めた。電顕所見は、胞体内に mitochondria, RER を豊富に認め、glial filament と考えられる filament の束を認めた。

以上より異形性の強い細胞からなる神経膠腫と考えたが、mitosis, necrosis, endothelial proliferation の所見を欠き、その biological behavior は良性と考えた。さらにこの glioma 発生の背景には angioma の存在で示されるように hamartoma 的存在があったのではないかと推察された。

13) Neuron および astroglia への分化を示した medulloblastoma の 1 例

天理よろづ相談所病院脳神経外科

鍋島 祥男, 牧田 泰正
元持 雅男, 鄭 台項
今高 清晴

光顕上 medulloblastoma と診断された症例で免疫組織学的検査および電顕的検索により neuron および glia 細胞への分化を示す所見が得られた症例を経験したので報告した。症例は1才4ヶ月の男児で歩行障害を主訴として来院した。CT 上後頭蓋窩中央に enhance される円形の腫瘍が認められ部分摘出が施行された。

光顕では円形の核をもった小型の細胞が密集し場所により比較的規則正しい配列を示したが rosette 形成

は明らかではなかった。PTAH 染色および GFAP 染色で陽性所見を示す細胞が認められ腫瘍細胞の astroglia への分化が示唆された。電顕では不規則な辺縁を持った chromatin の豊富な核をもつ細胞が認められた。細胞質は乏しく細胞間には特殊な接合器管はみられなかった。一方細胞間には neuropile を思わせる突起が密集しており dense core vesicle も認められ突起内には desmosome 様の junction もみられたが完全な synapse 形成は認められなかった。上記の所見より medulloblastoma の分化能および細胞起源につき文献的考察を加えて報告した。

14) 頭蓋内原発悪性リンパ腫の CT 像と電子顕微鏡学的微細構造について

関西医科大学脳神経外科
稲垣 隆介, 河本 圭司
松村 浩

頭蓋内原発悪性リンパ腫の頻度は1%前後とされているが、最近では発生そのものも増加しつつある、といわれている。頭蓋内悪性リンパ腫の CT 像はいくつか報告されているが、その組織像については種々の分類がされている為、CT 像と組織像との関連についての報告は少ない。

今回、我々は頭蓋内原発悪性リンパ腫4例につき、CT 像と電子顕微鏡学的微細構造を比較検討した。

4例は48才から84才までであり、男性女性各2例であった。発生部位は右前頭葉が2例、右側頭葉が1例、右前頭側頭葉が1例であった。治療は全例に手術が施行されたが、1例にのみ全摘出が行なわれた。術後3例に Co 療法が併用された。1例は術後1ヶ月で死亡、もう1例も術後2年で死亡しているが、他の2例は術

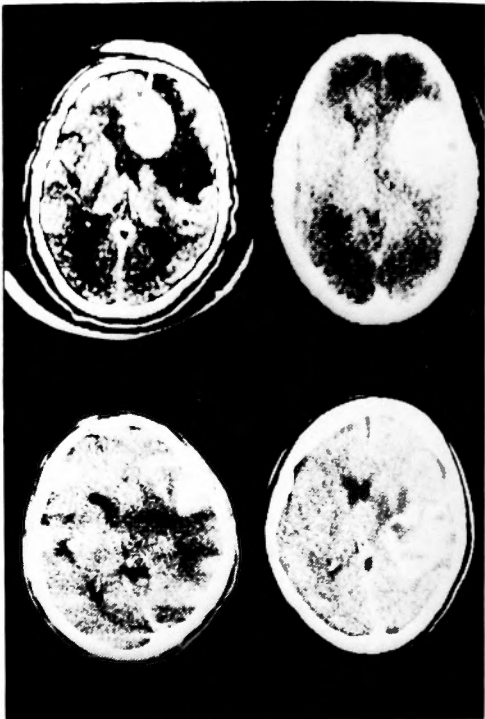


図 1

後2年及び5年で現在生存中である（表1）。
CT 像では、症例1、2が境界整な nodular type であり症例3、4が境界不整な patchy type であった（図1）。電子顕微鏡学的に見ると、CT 上、nodular type は、特に核の切れ込みが少なく、細胞質の小器官の発育も悪く、未熟な細胞が主体であり、一方 CT 上 patchy type では、核の切れ込みが多く、細胞質の小器官も発育が良く、成熟した細胞が主体を占めていた（表2）。しかし予後とは特に関係は見られなかった。

表1 Treatments and outcome of primary intracranial malignant lymphoma

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
age	84	49	67	48
sex	male	female	male	female
location	Rt corpus callosum	Rt frontal	Rt fronto-temporal	Rt temporal
operation	subtotal	total	partial	subtotal
other therapy	Co ⁶⁰	Co ⁶⁰ 4400 rads	none	Co ⁶⁰ 5550 rads ACNU 150 mg Picibanil
outcome	dead 2y	survival 5y	dead 1m	survival 2y

表2 Electron Microscopic Findings

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Cell Size	small } medium	medium } large	small } large	small } large
Nucleus				
① size	small } medium	large	small } large	small } large
② multi-nucleated	—	—	+	+
③ irregular	±	—	+	+
④ round	+	+	+	+
⑤ convoluted	±	—	++	++
⑥ nucleolus	+	±	+	+
Cytoplasm				
mitochondria	moderate	poor	poor } rich	poor } rich
r-ER	moderate	poor	rich	rich
Fenestration	?	+	+	?

頭蓋内悪性リンパ腫の CT 像について、成瀬等 4 例、Kazner 等10例の報告を見ると、比較的境界の整ったものと不整形を呈すものが報告されているが、組織像との関係については言及されていない。また最近、小林等も CT 像と LSG 分類について報告しているが、CT 像についての分類はなされていない。

我々は4例と、小数ではあるが、CT 上大きく2つの type に分類した所、電子顕微鏡学的な微細構造と相関する所見が得られ、興味ある知見と考えられていた。

〔結語〕 頭蓋内悪性リンパ腫を CT 上二つの type に分けると、その微細構造と相関が得られた。

15) 実験脳腫瘍における血管の数量的解析

京都府立医科大学脳神経外科

伊林 範裕, 上田 聖

平川 公義

京都府立医科大学第2病理

北村 忠久

〔目的〕 脳腫瘍の間質ことに血管構築を解析する第一歩として、ENU 誘発 rat 脳腫瘍について腫瘍細胞と血管との関係を数量的に解析し、正常脳組織の実質細胞（神経細胞と神経膠細胞）と血管との関係と比較検

Cell count and Vessel count

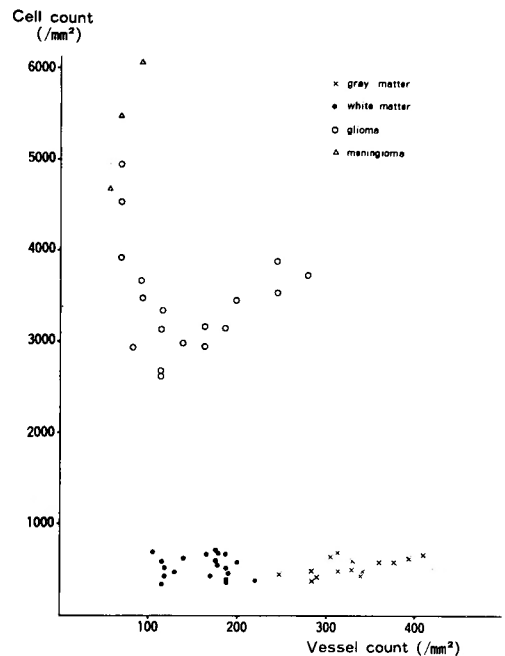


Fig. 1.

討した。

〔方法〕 妊娠17日目の SD rat に ENU 50 mg/kg を腹腔内投与し、生後24～36週間の仔 rat を2%グルタルアルデヒド、2%パラホルムアルデヒドにて灌流固定し、エポン包埋後、1μ 切片を作成し、トリジンブルー染色標本を写真撮影し、Koutron 画像解析装置にて単位組織面積中の小血管数（毛細血管と小静脈）、血管断面面積、血管周径、実質細胞及び腫瘍細胞の核の数を計測した。

〔結果及び考察〕 正常組織では、小血管1本当りの実質細胞数は、白質が灰白質より約2倍高く、単位血管周径、単位血管断面面積に対する細胞数もほぼ同様の傾向が認められる。よって正常組織では、血管の分布模式に著明な相異はなく、ただ灰白質の方が2倍の血管数を持っていると言える。これに対して腫瘍組織では、細胞数が正常組織の7～10倍高く、一方血管数は正常組織より少ない。よって小血管一本当りの細胞数は正常組織の10倍以上になる (Fig. 1)。単位血管周径、単位血管断面面積に対する細胞数も、若干の差異は認められるも、正常組織に比し、明らかに高い数値を示した (Fig. 2)。さらに特に glioma においては、各数値は幅広い分布を示し、これは glioma の血管形態の多様性を示

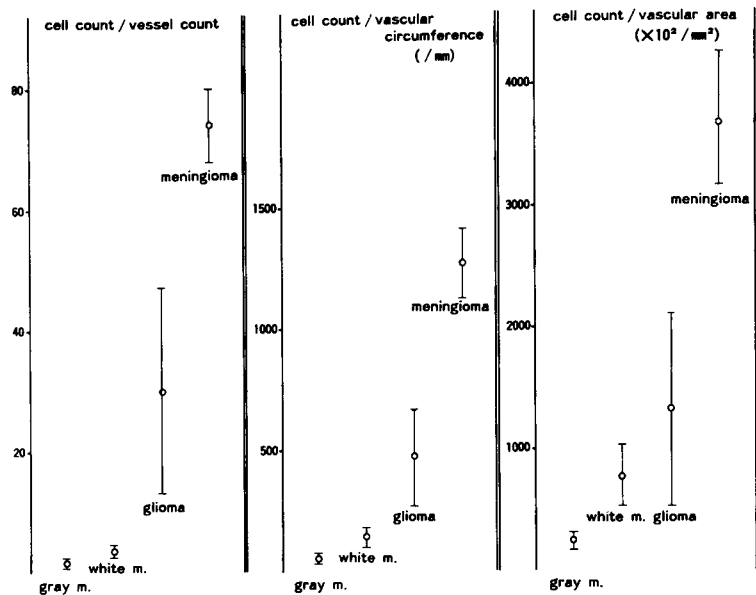


Fig. 2.

すものと考えられた。

〔結論〕 単位血管数，単位血管周径，単位血管断面積当りの各細胞は，正常灰白質，白質，腫瘍組織において異なる値をとり，組織の vasculaity の parameter になると考えられた。

16) Macroscopical quantitative autoradio-graphy による実験脳腫瘍の ¹⁴C-thymidine 局所取込率測定

大阪大学脳神経外科

有田 憲生，生塩 之敬
早川 徹，山田 和雄

吉峰 俊樹，

ジャムシド・ジャムシディ

従来，脳腫瘍の細胞動態は，in vitro の実験結果に基づき解析が行なわれてきた。しかし，脳腫瘍では局所血流・血管透過性など種々の環境因子が腫瘍組織内で一定ではないため，細胞動態の topographical な分布状況を知ることが重要と思われる。そこで，¹⁴C-thymidine (¹⁴C-TDR) を tracer として，その組織局所取込率を Blasberg ら (Semin. Neurol. 1: 203-223, 1981) の macroscopical quantitative autoradiography により測定したので報告する。

〔方法〕 ENU 誘発腫瘍ラットおよび Walker 256 腫瘍脳内移植ラットに，¹⁴C-TDR を投与し，その後

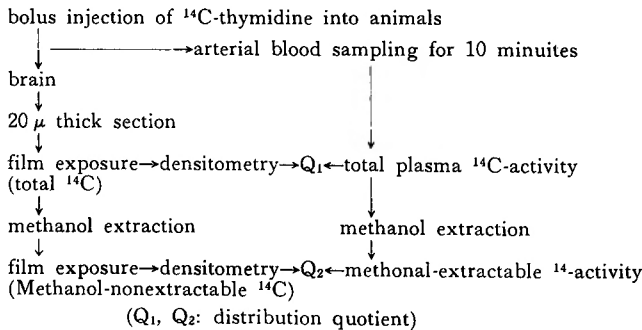


図1 Procedures of ¹⁴C-Thymidine Macroscopical Quantitative Radioautography

表1 Distribution Quotient (Q) of ¹⁴C-Thymidine in the Tissue

		Q ₁ (pre-extraction, ×10 ⁻³ ml/g/min)	Q ₂ (post-extraction, ×10 ⁻³ ml/g/min)
Normal brain (No. of animal)			
cortex	(8)	13.8	0
white matter	(8)	9.0	0
pineal gland	(4)	78.6	0
choroid plexus	(8)	43.5	0
Tumor (No. of tumor)			
ENU-induced tumor			
glioma (>2mm)			
high	(3)	39.1-101.6	5.4-23.1
low		16.7- 54.9	0
neurinoma			
meningeal	(2)	56.9- 98.6	6.3-15.5
optic		35.5- 85.7	—
Walker 256 tumor			
periphery	(2)	239.1-246.0	157.7
center		48.6	0

$$Q = \frac{A}{\int_0^T Cp(t)dt}$$

Q: distribution quotient of ¹⁴C-thymidine

A: tissue concentration of ¹⁴C-thymidine at time T

Cp(t): arterial plasma concentration of ¹⁴C-thymidine

Q₁: total ¹⁴C-distribution quotient

Q₂: methanal-nonextractable distribution quotient (incorporation into DNA)

図2 Equation for Calculating Thymidine Distribution in the Tissue

経時的に動脈血を採取, 10分後脳を取出し autoradiography を作成した. 血液および組織は, メタノール抽出操作を加え, ¹⁴C-TDR 取込率を distribution quotient Q として算出した (図1, 2).

〔結果〕 正常脳組織では, post-extraction distribution quotient Q₂ は, 0で, DNA 合成に取込まれる ¹⁴C TDR は事実上認められない. 最大径 2 mm 以上の ENU-induced glioma は, 悪性度の低い solid tumor では周辺部よりむしろ腫瘍中心部では Q₂ は高く, 一方悪性度の高い中心壊死を形成した glioma では腫瘍周辺部で Q₂ が明らかに高かった. Walker 256 腫瘍では, 腫瘍周辺部にのみ Q₂ 値が高く, 中心部は0であった. ENU-induced neurinoma では, Q₂ 値はこの

両者の中間の傾向を示した (表1).

〔結論〕 以上, ¹⁴C-TDR の局所取込率 Q₂ は, 腫瘍の組織型, 腫瘍内部位により異なる値を示した. 今後, 抗癌剤の pharmacokinetics と in vivo の細胞動態変化の検討などへの応用が考えられる.

17) 頭蓋内腫瘍の superoxide dismutase (SOD) 活性について

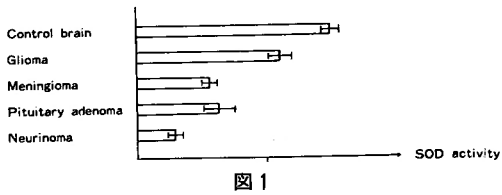
神戸大学脳神経外科

頃末 和良, 穀内 隆

玉木 紀彦, 松本 悟

好氣的代謝によって産生される superoxide radical (O₂⁻) は反応性に富み, 脂質過酸化により細胞の膜成分を障害し, 多くのタンパクや酵素を不活性化し, 他の有害な活性酸素を生成する. また, ある種の抗癌剤や放射線は superoxide radical を生成することにより細胞を障害すると考えられている. Superoxide dismutase (SOD) はすべての酸素消費細胞に含まれており, superoxide radical より細胞を保護している. 癌細胞の SOD 活性は正常組織のそれに比べ低下していると考えられている. このことは, X線照射や化学療法によって生じる活性酸素の攻撃を癌組織が正常組織よりもより受けやすいことを示している. 今回, 我々は, 種々の頭蓋内腫瘍の SOD 活性を測定し, 対照脳のそ

Superoxide dismutase activity in control brain and brain tumors



れと比較した。

材料は手術により摘出された頭蓋内腫瘍17例（神経膠腫4例，髄膜種4例，下垂体腺腫5例，神経鞘腫3例，脈絡叢乳頭腫1例）を用い，また，腫瘍摘出術の際 lobectomy により得た3例の脳を対照脳とした．SOD 活性は，Beauchamp と Fridovich らの方法に準じて，xanthine oxidase 法を O_2^- 生成系とし，nitro-blue tetrazorium の還元反応を O_2^- 測定系として測定した．

対照脳の SOD 活性は 75.1 ± 3.2 IU/mg protein を示し，すべての頭蓋内腫瘍の SOD 活性より高値を示した．神経膠腫の SOD 活性は 55.8 ± 4.2 IU/mg protein で，glioblastoma multiforme (2例) と astrocytoma grade III (2例) の間には SOD 活性に差異を認めなかった．下垂体腺腫の SDO 活性は $31.9 \pm$

2.9 IU/mg protein で，non-functioning (1例)，PRL 分泌性 (2例)，GH 分泌性 (2例) 各腫瘍間の SOD 活性に有意の差異を認めなかった．髄膜腫，神経鞘腫，脈絡叢乳頭腫の SDO 活性は，それぞれ 27.9 ± 3.2 ， 14.9 ± 1.9 ， 25.9 IU/mg protein であった (図1)．
〔まとめ〕 測定したすべての頭蓋内腫瘍の SOD 活性は対照脳組織のそれに比べ低値を示した．頭蓋内腫瘍の組織型により SOD 活性を比較すると，腫瘍の悪性度と SOD 活性の間に相関はみられなかった．

18) Flow cytometry および染色体検査による髄膜腫の分析

大阪市立大学脳神経外科
勝山 諄亮，西村 周郎
モンテフィオーレ病院神経病理部門
平野朝雄，Fritz Herz，
Peter R. Papenhausen

髄膜腫は代表的な良性腫瘍の1つとされているが，良性とはいえない臨床経過をとる症例もあり，細胞の生物学的機能の広がり方が考えられる．11例の髄膜腫を対象とし flow cytometry (FCM) により，染色体分析結果を参考にして検討をこころみた．手術摘出材料を0.1%トリプシン溶液中で細断消化を行い，細胞浮遊液とした後，培養および FCM 分析に供した．

表 1

Case No.	Karyotype				Number of cells	Total No. of cells analysed
2	46	XX			17	23
4	40	XY	- 1, - 6, -12, -14, -15, -16, -22	t (14;15)	18	25
	42	XY	- 1, - 6, -12, -14, -15, -22	t (14;15), t (6;12)	3	
5	42	XY	- 1, - 6, - 8, -14	-20 22q-	12	20
	41	XY	- 1, - 6, - 7, - 8, -14, -19	22q-, t(7;19)	3	
	41	XY	- 1, - 6, - 8, -14, -16,	22q-, t(16;20)	2	
7	46	XY			23	31
8	41	XX	- 1, -10, -11, -14, -18, -22	t (1;11)	11	15
9	45	XY	-22		19	22
10	44	XX	-14, -22		16	28
	40-43	XX	-14, -22, - ?	t (various chrom, involved)	6	
11	46	XX			14	18

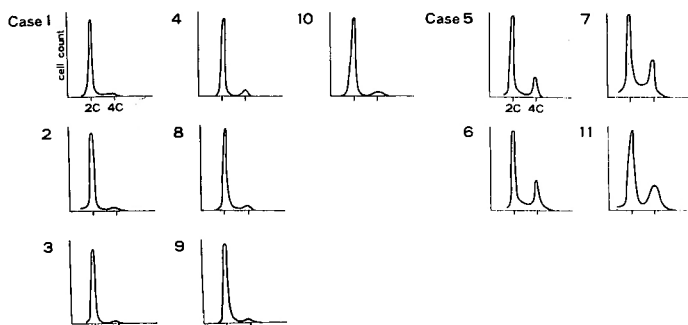


図 1

Krishan の方法にもとづく propidium iodide による核酸染色の後 FCM 分析を施行，培養した 9 例については継代後も FCM による検索をつづけた．染色体検査には短期間培養細胞（培養開始後 1 週間以内）を使用し，トリプシン・ギムザ法により染色し分析した．〔結果および結論〕 1) 11 例中 7 例において FCM ヒストグラムは diploid (2C) あるいは 2C に近い DNA 量の位置に主なピークを示し，少量の tetraploid (4C) DNA 細胞の分布を伴っていた．しかし 4 例では比較的多い割合で 4C ピークがみられた（図 1）．2) 培養細胞の FCM ヒストグラムは細胞増殖能の低下にもかかわらず 4C ピークが不変あるいは増加し，さらに 8C ピークが明瞭となる傾向が，ほとんどの例において観察された（図 2）．3) 染色体分析では全例（8/8 例）diploidy あるいは hypodiploidy を示した．うち 3 例は正常染色体例であった（表 1）．4) 染色体異常を示した全例において 22 番染色体に異常が共通してみられた（表 1）．5) Zang らにより染色体分析結果（hypodiploidy の程度）と形態学的所見などとの相関を示す報告がみられるが，それを積極的に指示する結果をえることはできなかった．6) FCM および染色体分析を生物学的機能を知るパラメーターと

して臨床応用するには種々の問題があり，さらに慎重な研究が必要と考える．

19) ヒトグリオーマ培養細胞における HLA-DR 抗原および common acute lymphoblastic leukemia antigens (CALLA) の発現

大阪大学脳神経外科

清水 恵司，最上平太郎

大阪大学癌研腫瘍発生学

藤原 大美，浜岡 利之

〔目的〕 最近の諸研究から，脳実質内にも免疫応答が起る可能性が示唆されている．そこで，免疫応答に重要な役割を果す HLA-DR 抗原（以下 DR 抗原と略す）が，脳実質内に存在するかどうか，更には，正常造血細胞の早期分化抗原とも言われている CALLA が，同様に存在するかどうかを調べる目的で，ヒトグリオーマ培養細胞を用いて，DR 抗原および CALLA の検索を行った．

〔方法〕 手術切除グリオーマ組織より，primary ex-

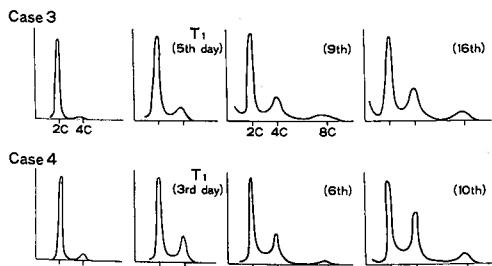


図 2

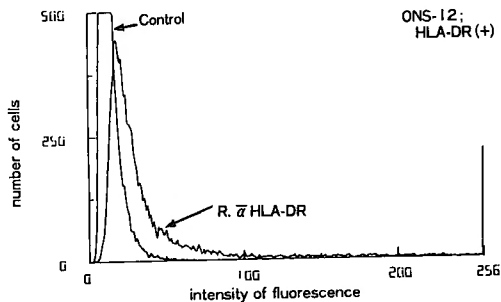


Fig. 1.

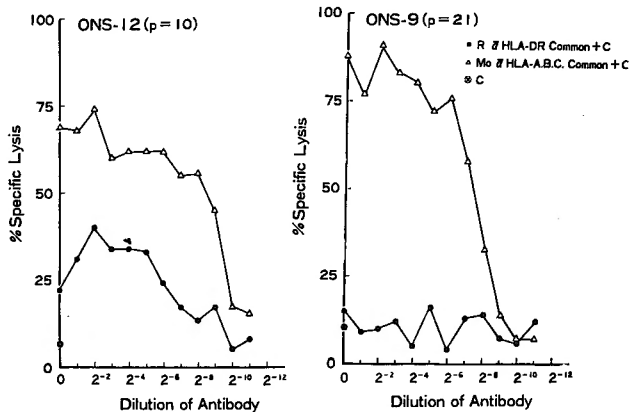


Fig. 2.

plant technique にて17細胞株を樹立し、ONS-1, -2, ……-26と命名した。(1) HLA-DR common 抗原に対するウサギ抗血清やマウスモノクローナル抗体、或いは抗 CALLA マウスモノクローナル抗体を一次抗体とし、ウサギ抗マウス免疫グロブリン (Ig)-FITCまたはヒツジ抗ウサギ Ig-FITCを二次抗体とした間接蛍光抗体法で染色し、蛍光顕微鏡で観察またはFACS (fluorescence-activated cell sorter) を用いて解析した。(2) 更に、抗 HLA-DR common 抗体とウサギ血清を補体源とした補体依存性細胞障害試験で、これらの抗原の同定を試みた。

〔結果〕(1) グリオーマ培養細胞上の DR 抗原の同定; 間接蛍光抗体法, FACS 解析, あるいは補体依存性細胞障害より樹立できた17細胞株のうち5例 (ONS-8, 12, 14, 16, 20) が, DR 抗原陽性であった (Fig. 1, 2)。(2) CALLA の同定と DR 抗原との関連; グリオーマ細胞上の CALLA 抗原の検出を試みたところ, 17株中4例 (ONS-8, 12, 16, 23) が陽性であった。両方の実験結果を照合したところ, 両抗原は必ずしも同一グ

Table. 1 Quantitation of HLA-DR antigens and CALLA on glioma cell lines

cell lines	HLA-DR (% positive cells)	CALLA
ONS- 5	—	—
ONS- 6	—	—
ONS- 7	—	—
ONS- 9	(15)	(25)
ONS-11	—	—
ONS-12	(11)	(24)
ONS-14	(50)	—
ONS-15	—	—
ONS-16	(10)	(42)
ONS-18	—	—
ONS-20	(15)	—
ONS-21	—	—
ONS-22	—	—
ONS-23	—	(88)
ONS-25	—	—
ONS-26	—	—

analyzed with FACS IV
There was no correlation between positivities of HLA-DR antigens and CALLA.

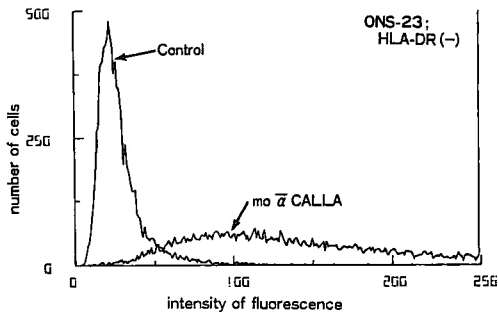


Fig. 3.

リオーマ細胞上に存在するとは限らず, HLA-DR⁺, CALLA⁻, 或いは HLA-DR⁻, CALLA⁺ の細胞が検出された (Fig 3, Table 1).

〔考察〕 DR 抗原および CALLA の発現を、樹立したヒトグリオーマ細胞株を用いて検討したところ、DR 抗原は、17株中5例に、CALLA は、17株中4例に陽性であった。但し、両抗原の発現は、必ずしも相関しないことも明らかとなった。このことより、一部のグリア細胞は、リンパ球と同じく、骨髄由来の可能性が示唆された。

20) マウス脳内移植腫瘍モデルにおける
免疫学的考察

京都大学脳神経外科

樗 篤, 山下 純宏

半田 肇

同 免疫研究施設

坂口 志文, 栗林 景容

増田 徹

中枢神経系は“immunologically privileged site”と言われてきたが、近年、それを部分的に否定する報告が散見される。私達は、頭蓋内移植腫瘍に対する特異的免疫療法モデル確立の前段階として、host に対して major histocompatible, minor histoincompatible, major histoincompatible の関係を有する種々の lymphoma を頭蓋内に移植し、皮下移植時と比較検討した。

Host-tumor の major histocompatible な組合せでは syngeneic tumor は host を全例腫瘍死させたが、semi-syngeneic tumor では、その host である hy-

Table. 2 Cytotoxic Activities of Tumor Rejected Mice

Host	Tumor	% ⁵¹ Cr release, Mean ± S.D.	
		s. c.	i. c.
(Major histoincompatible combination)			
C57BL/6	RL♂1	3.9 ± 1.2 (40 ± 5.6)	5.2 ± 2.6 (38.5 ± 7.2)
	P815	4.3 ± 2.1 (45.2 ± 4.8)	2.7 ± 1.1 (42.1 ± 5.4)
(Minor histoincompatible combination)			
DBA/2	RL♂1	4.3 ± 1.5 (45.1 ± 3.6)	2.7 ± 1.3 (42.3 ± 3.7)
	BD2F ₁	9.5 ± 2.6 (10.2 ± 2.8)	2.0 ± 1.1 (15.3 ± 3.2)
BALB/c	P815	7.6 ± 2.9 (63.7 ± 7.8)	6.8 ± 1.6 (59.0 ± 5.5)
	CB6F ₁	6.4 ± 1.7 (75.5 ± 6.8)	4.7 ± 2.1 (73.1 ± 8.9)

E: T=50:1, (): % ⁵¹Cr release after 5 days MLTC

brid (F₁) の皮下において腫瘍の拒絶される例があるが、頭蓋内においては 1×10⁵ 個の腫瘍をも拒絶できなかった。Minor histoincompatible な組合せでは皮下

Table. 1 Major Histoincompatible Combination

Host	Tumor	Number of tumor rejection, median survival time (days) ±S.D.			
		s. c.		i. c.	
		1×10 ⁵	5×10 ⁵	1×10 ⁵	5×10 ⁵
BALB/c	EL-4	7/7	6/6	5/6	0/6 10.5±1.1
DBA/2	EL-4	4/5	0/6 33.8±3.1	0/7 14.0±0.7	0/8 11.8±1.6
C57BL/6	RL♂1	7/7	8/8	12/12	8/8
C57BL/6	P815	6/6	7/7	7/7	8/8

Table. 3 Effect of i.c. Tumor Rechallenge to the Hosts Rejected Primary Tumors Inoculated s.c.

Host	Tumor (1×10 ⁵)	Histocompatibility Difference	Number of surviving (%)	
			after i.c. rechallenge	primary challenge
CB6F ₁	RL♂1	None	8/8 (100)	0/8 (0)
CB6F ₁	EL-4	None	0/9 (0)	0/7 (0)
DB2F ₁	EL-4	None	0/7 (0)	0/6 (0)
DBA/2	RL♂1	Minor H.	6/6 (100)	5/8 (63)
DB2F ₁	RL♂1	Minor H.	7/7 (100)	6/9 (67)
C57BL/6	RL♂1	Whole	7/7 (100)	12/12(100)
BALB/c	EL-4	Whole	7/7 (100)	5/6 (83)
DBA/2	EL-4	Whole	2/7 (28.5)	0/7 (0)

Minor H.: Minor histoincompatible

移植時に比べて低率ではあるが、頭蓋内において腫瘍の拒絶される場合がある。Major histoincompatible, つまり allo の関係を有する host-tumor の組合せにおいて、頭蓋内腫瘍移植時、腫瘍を拒絶し60日以上生存する例が多くみられる (Table 1)。

頭蓋内あるいは皮下において腫瘍を拒絶したマウスの脾細胞に誘導される cytotoxic activity を ^{51}Cr release 法により測定したが、両者の間に有意な差は認められなかった (Table 2)。

更に、皮下において腫瘍を拒絶し、感作されたマウスに同じ腫瘍を頭蓋内に challenge してみると primary challenge に比し、高率に拒絶され、secondary graft resistance の起り得ることが判明した (Table 3)。

以上より、頭蓋内腫瘍移植モデル自体の問題もあるが、中枢神経系が完全な "immunologically privileged site" とは考えられず、皮下移植時と程度の差はあろうが、免疫応答の起り得ることより、頭蓋内移植腫瘍モデルに対する特異的免疫療法も理論的には可能と思われる。

21) ヒト膠芽腫細胞のハムスターへの移植

京都府立医科大学脳神経外科

中村 公郎, 伊林 範裕
中川, 善雄, 上田 聖
平川 公義

林原生物化学研究所

元田 龍一

ヒト中枢神経系腫瘍細胞の異種移植は、1945年、Greene がモルモットを用いて成功して以来、ラット、マウス、ハムスター等が用いられ、最近では nude mouse, lasat mouse による報告が多い。一方1970年、Adams らが抗リンパ球血清処理した幼若ハムスターを用いて、白血病細胞の異種多植を行っている。以後、リンパ腫、髄芽腫などでも成功例がみられる。我々は、ゴールデンハムスターを抗リンパ球血清処理し、膠芽腫細胞の異種移植株を得たので報告する。

36才男性の左側頭葉神経膠芽腫細胞を、予め抗リンパ球血清処理した、生後24時間以内のゴールデンハムスターの背側皮内に、一匹あたり 1×10^7 個移植した。移植後18~20日で生着が確認され、約一ヶ月で、生存例に生着がみとめられた。

腫瘍は、比較的境界鮮明な固形腫瘍で、周囲への著しい浸潤、他臓器への転移はみられなかった。原腫瘍及び移植腫瘍とともに、in vitro で、継代培養可能であり、doubling time はともに約58時間であった。染色体分布は、近二倍体を示し、どちらもモードは46だった。組織像では、原腫瘍は cellularity が高く多形性に富む腫瘍で、mitosis, pseudopalisade, endothelial proliferation を示す典型的膠芽腫像を呈していた。移植腫瘍も、necrosis が増え、線維芽細胞が増加するものの、多形性に富み、mitosis, pseudopalisade を示した。GFAP 染色では、原腫瘍とともに、移植腫瘍も陽性を示した。

In vitro にて継代培養が可能でかつ、異種移植可能である。われわれのこのモデルは、腫瘍細胞の特徴の解析や、薬剤の効果を in vitro のみならず、in vitro においても観察できるという利点を有している。Nude mouse, lasat mouse によるモデル同様、本モデルも、異種移植株として有用なモデルになり得ると考えられる。

22) ヌードマウスを用いたヒト meningeal gliomatosis モデル

大阪大学脳神経外科

清水 恵司, 吉田 達生
宮尾 泰慶, 生塩 之敬
早川 徹, 最上平太郎

〔目的〕 脳腫瘍の治療中、腫瘍細胞が広くも膜下腔に播種した meningeal gliomatosis (以下 MG と略す) を併発して治療が困難になる症例が多く報告されている。このような病態を治療するには、脳実質内の血液-脳脊髄液関門の機能も十分考慮しなければならない。

そこでヌードマウスのくも膜下腔内に、ヒトグリオーマ細胞を移植することで MG モデルの作製とその病態について検索した。

〔材料と方法〕 腫瘍は、手術切除脳腫瘍組織より、primary explant technique にて樹立した ONS-6, -12, -16 細胞株を用いた。また BALB/cA-nu(♀) 7~9 週令ヌードマウスを用いた。

MG モデルは、1 ml 当り 1×10^6 個の細胞浮遊液を作り、その 0.1 ml を麻酔されたヌードマウスの大脳内に注入して作製した。

〔結果〕 作製されたモデルの病理学的所見は、大脳

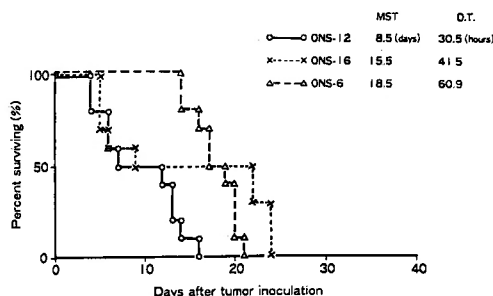


Fig. 1. Survival curves of animals with meningeal gliomatosis

から脊髄、馬尾に至るくも膜下腔内に広くグリオーマ細胞が播種されていた。

また場所によっては、腫瘍細胞が脳実質内に浸潤している所も認められた。脳室系は側脳室から中脳水道まで著明に拡大していた。

ONS-12, -16, -6 細胞を移植したモデルの median survival time (以下 MST と略す) は、各々 8.5, 15.5, 18.5 日であり, in vitro における doubling time (以下 DT と略す) は各々, 30.5, 41.5, 60.9 時間であり, モデルの MST と in vitro における DT とが相

関していた (Fig. 1)。

1×10^7 個のグリオーマ細胞を皮下に移植すると、5 匹とも腫瘍を拒絶したが、大槽内に移植した場合 7 匹とも全て腫瘍死した (Fig. 2)。

〔考察〕 一般にヒトグリオーマ細胞のヌードマウス皮下への移植率は 10~20% であるが、くも膜下腔へはほぼ 100% 移植可能と思われる。ヌードマウスへ、ヒトグリオーマ細胞を移植する場合はその移植部位間で宿主の防御反応が異なり、また生体内での薬剤の拡散度の違いにより制癌剤の感受性テストには我々のモデルがより病態に近く理想的と思われる。

23) 実験的グリオーマ特異的キラー T 細胞クローン株の樹立

京都大学脳神経外科

山崎 俊樹, 宮武 伸一

山下 純宏, 半田 肇

京都大学ウィルス研究所 (病理部)

難波雄二郎, 花岡 正男

悪性グリオーマに対する免疫療法の一つとして、腫瘍特異的キラー T 細胞クローンを直接腫瘍内に投与する局所的免疫療法の可能性を追求することを目的とした。第一段階としてメチルコラントレン誘発マウス (C57BL/6) 可移植性神経膠芽腫株 (203-glioma, 2-G) の系を用い、T 細胞増殖因子 (TCGF) 依存性キラー T 細胞クローン (glioma-specific cytotoxic T lymphocyte clone, G-CTL) を樹立し、免疫生物学的性状を検索した。〔方法〕TCGF の調整: Wister 系ラットリンパ球 (5×10^6 /ml) を $2 \mu\text{g}/\text{ml}$ ConA 及び 2% 牛胎児血清添加 RPMI-1640 培地で刺激した 48 時間後の培養上清を、硫酸分画、ゲル濾過及びイオン交換クロマトグラフィーにより部分精製した。G-CTL の樹立: 担腫瘍生体でキラー T 細胞 (CTL) 活性がピークを示す皮下移植 2 週目の所属リンパ節 T 細胞 (Tc) を用い、抗原提供細胞 (A cell) 及び TCGF 存在下に長期培養を試みた。A cell は、培養開始 2 日前に 850 rads 照射 (in vivo) した皮下移植 6 週目の感作脾細胞を用いた。希釈限界法によりクローン化を行なった。G-CTL の腫瘍特異性の検索には、他の同系腫瘍 EL4, B-16, YM-12 及び異系腫瘍 YAC-1, P815 を用いた。インターフェロン (IFN) 活性は、cytopathic effect inhibition assay を用いた。〔結果〕目的とする G-CTL を 2 株得た。両者共に TCGF 依存性に exponential に

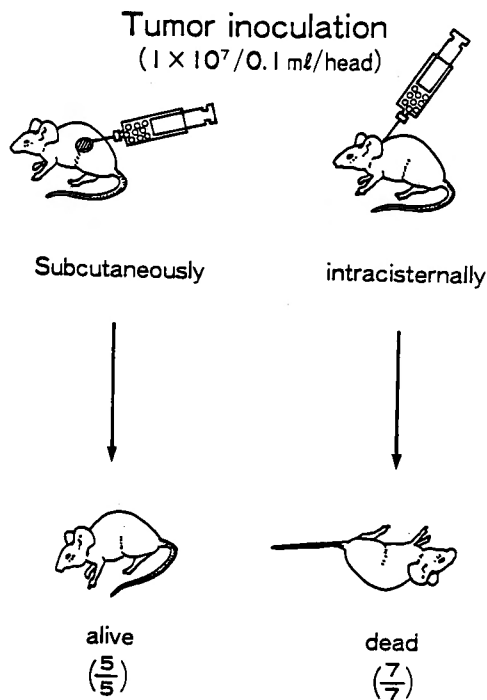


Fig. 2. Tumor inoculation (1×10^7 /0.1 ml/head)

Table. 1 Target specificity of G-CTLL 1 cells

Target tumor cell lines	Cytotoxic activity (% lysis)					
	35 day		56 day		180 day	
	E/T=2/1	E/T=10/1	E/T=2/1	E/T=10/1	E/T=2/1	E/T=10/1
203-glioma (H-2 ^b)	62.4*	80.8*	63.2*	ND	60.2*	ND
YM-12 (H-2 ^b)	ND	4.6	ND	6.2	ND	2.4
B -16 (H-2 ^b)	ND	8.2	ND	4.8	ND	3.6
EL - 4 (H-2 ^d)	8.6	10.2	ND	6.8	ND	5.8
YAC-1 (H-2 ^a)	ND	3.0	ND	2.6	ND	1.8
P815 (H-2 ^d)	ND	2.0	ND	3.2	ND	2.2

On Day 35, 56 and 180 after starting continuous culture, G-CTLL cells exhibited a significant cytotoxic activity against syngeneic 203-glioma cells (*p<0.01), but there was no significant cytotoxic activity against a panel of other 5 tumor cells. Therefore, the cloned cells appeared to continue to mediate a tumor-specific cytotoxicity.

Table. 2 Production of immune IFN by G-CTLL cells

Con A (μg/ml)	IFN activity (U/ml)	
	10 ⁶ /ml	3×10 ⁶ /ml
0	26	8
2.5	1500	ND
5	5600	150
10	5000	ND

IFN produced by the cloned cells was found to be of the immune type, evidenced by the results that the IFN activity was inactivated by dialysis at pH =2.0 and by treatment with antimouse immune IFN antisera.

増殖し18ヶ月以上継代維持している。G-CTLL は、2-G に対し特異性を示すものと思われた (Table 1)。G-CTLL の CTL 活性は 5.56 lytic units (LU)/10⁶ 細胞であった (Tc は 0.13LU/10⁶ 細胞)。G-CTLL は、抗マウス Lyt-2 抗体単独で CTL 活性阻止作用を受け、マイトゲン刺激で IFN を産生した (Table 2)。pH=2 及び抗免疫 IFN 抗体処理により IFN 活性が消失したことから、G-CTLL は免疫 IFN を産生しているものと思われた。膜抗原は補体依存性試験から Thy-1, Lyt-1.~2+3+, asialo-GM1- であった。形態は大形で好塩基性の原形質内に多数のアズール顆粒を有し、核は楕円形で小核仁を有した細胞であった。

24) 9L ラット glioma 細胞より得られた ACNU 耐性株

神戸大学脳神経外科

穀内 隆, 頃末 和良
玉木 紀彦, 松本 悟

抗癌剤に対する抵抗性細胞の存在, および抗癌剤に対して腫瘍細胞が耐性を獲得するという点は、癌化学療法における重要な問題点として考えられている。今回我々は、9L ラット glioma 細胞により、ACNU 耐性株を分離したので報告する。

耐性株の分離は、in vitro において直接選択法を用いて行った。その結果、3種類の耐性株が得られ、9L/R₁ では約4.6倍、9L/R₂ では、約5.4倍、そして9L/R₃ では、約7.4倍、9L 細胞に比べ ACNU に耐性を示した。又、DNA histogram pattern の面でも、9L 細胞は、ACNU 又は BCNU、10 μg/ml 2時間処理後、G₂M 期に蓄積するのに対して、耐性株の G₂M 期への蓄積は、軽微であった。形態学的には、耐性株は、9L 細胞に比べ細胞突起の伸展傾向を示した。Population doubling time は、9L 細胞に比べ、やや延長する傾向を示し、染色体分析では、野生株 9L 細胞に比べ、chromosomal aberration が、高頻度に耐性株で認められた。他の nitrosourea (BCNU, CCNU, MeCCNU) に対しても、これら耐性株は、cross resistancy を示した (表1)。又、他の抗癌剤 (VCR, 5-FU, BLM, Adriamycin, MTX, 及び Cis-platinum) に対しては、規則的な cross resistancy は認められなかった (表2)。Fisher 344 ラット (5週令) 脳内移植モデルの検討では、表3に示すごとく、移植7日目の ACNU 20 mg/kg 1回腹腔内投与によって、9L 細胞移植ラットでは、92.41%の%I. L. S. を示すの

表 1 Nitrosourea 系抗癌剤に対する cross resistancy

	ED ₅₀ (μg/ml), mean±standard deviation			
	ACNU	BCNU	CCNU	Me CCNU
9L	4.01±0.51	6.30±1.13	3.55±1.07	4.60±0.82
9L/R ₁	18.35±1.12	15.86±3.41	5.95±2.08	8.87±0.06
9L/R ₂	22.20±1.15	17.30±0.72	5.58±1.01	14.80±1.31
9L/R ₃	29.60±2.08	46.20±3.21	26.75±1.82	16.71±2.03

表 2 他の抗癌剤に対する cross resistancy

	ED ₅₀ , mean±standard deviation					
	5-FU (μg/ml)	Adriamycin (ng/ml)	Bleomycin (μg/ml)	Vincristine (ng/ml)	Methotrexate (μg/ml)	Cis-platinum (μg/ml)
9L	2.45±0.78	83.5±13.1	1.18±0.09	79.0±12.3	0.21±0.08	1.26±0.13
9L/R ₁	0.85±1.31	116.5±5.6	1.61±0.18	106.5±20.5	0.36±0.11	1.11±0.62
9L/R ₂	1.90±0.31	63.5±9.8	1.22±1.10	90.5±8.2	0.045±0.04	1.08±0.54
9L/R ₃	3.86±2.97	217.0±12.1	1.46±0.92	130.5±19.4	0.37±0.12	0.95±0.32

表 3 In vivo model における survival study

	mean survival time ±S.D.	% I.L.S.	p value
9L cont.	17.15±1.91 days	—	p<0.001
ACNU	33.0±3.63	92.41%	
R ₁ cont.	23.2±1.62	—	p<0.001
ACNU	29.8±2.04	28.40%	
R ₂ cont.	24.9±2.33	—	not significant
ACNU	26.9±2.77	8.03%	
R ₃ cont.	25.27±2.76	—	not significant
ACNU	24.9±2.28	-0.15%	

に対して、9L/R₁, 9L/R₂, 9L/R₃ での% I.L.S. は、それぞれ、28.4%, 80.3%, -0.15%と、in vivo model においても、これら耐性株は、著明な耐性を示した。

今後、この耐性株の in vitro 及び in vivo model を用いて、抗癌剤 (ACNU) に対する耐性機構の解明、さらには、耐性の克服に関しても検討を行っていく予定である。

25) グリオーマの化学療法における抗癌剤耐性

大阪大学脳神経外科

吉田 達生, 生塩 之敬
早川 徹, 最上平太郎

大阪大学医学部環境医学

中田 陽造

大阪大学医学部癌研究施設

坂本 幸哉

〔目的〕 癌化学療法における薬剤耐性の問題は重要な課題であり、その耐性機構の解明も行われつつあるが、脳腫瘍に関するこの方面の研究は進んでいない。そこで我々はラット glioma の ACNU に対する耐性株を樹立し、耐性機構および耐性克服の可能性を検討した。

〔方法〕 C6 および 9L ラット glioma 細胞とラット大槽内に移植し、ACNU 投与と継代を繰り返すことにより ACNU 耐性株を樹立した。これらの耐性細胞および感受性細胞を Falcon 24 well plate で1日培

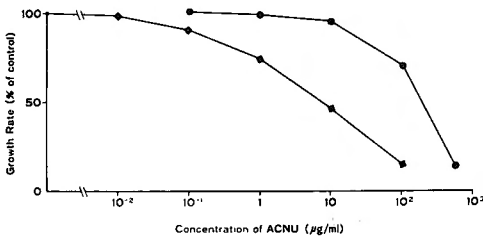


Fig. 1. Growth inhibition curves of C6 (◆) and C6/ACNU (●) cell lines cultured with various concentrations of ACNU.

養し, Ethylene [¹⁴C] ACNU (10 $\mu\text{g/ml}$; specific activity, 5.25 mC/mmol) 加え, 経時的に培養液を吸引し, PBS で洗浄した後 1N-NaOH で細胞を溶解し, シンチレーターを加えて放射活性を測定することにより細胞内 uptake を調べた. 同様に [¹⁴C] ACNU と共に3時間培養した後, 培養液を捨て新しい培養液に換え, 経時的に放射活性を測定することにより細胞外 efflux を調べた. また耐性細胞に対する Ca 拮抗剤およびカルモジュリン阻害の効果をも *in vitro* および *in vivo* で検討した.

〔結果〕 C6 および 9L 細胞ともに *in vivo* での ACNU 投与により早期に耐性を獲得し, 5代継代の

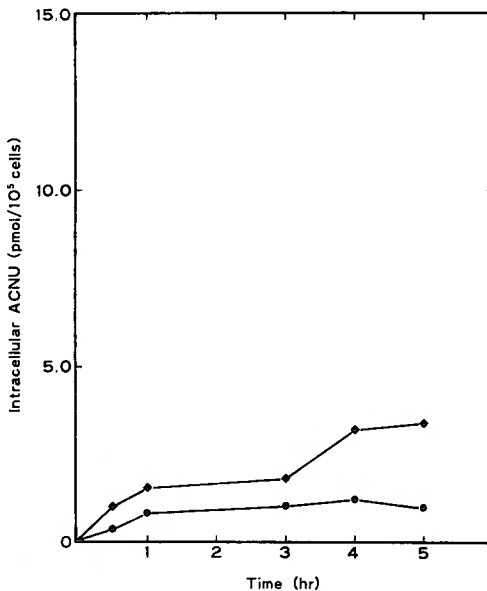


Fig. 2. Uptake of [¹⁴C] ACNU by the C6 (◆) or by the C6/ACNU (●). Results shown are for ACNU at a concentration of 10 $\mu\text{g/ml}$. Each point, mean for triplicate cells. S.D. $\leq \pm 10\%$

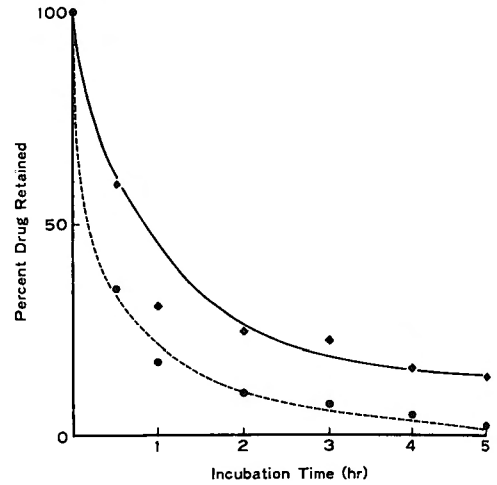


Fig. 3. Efflux of [¹⁴C] ACNU from C6 (◆) or C6/ACNU cells (●). Results, each point representing the mean from triplicate samples, are presented as the percentage of radiolabeled drug remaining associated with the cells. S.D. $\leq \pm 10\%$

後ほとんど完全な耐性株が得られた (Fig. 1). 耐性細胞での ACNU の uptake は常に感受性細胞よりも低く (Fig. 2), 逆に efflux の程度は高かった (Fig. 3). 一方 Ca 拮抗剤およびカルモジュリン阻害剤と ACNU の併用により, *in vitro* および *in vivo* ともに耐性細胞に対する効果がみられた.

〔結論〕 ACNU 耐性ラット glioma での耐性は, 薬剤の細胞内 uptake の減少と同時にその細胞外への efflux の亢進により発現すると考えられ, これら耐性細胞の克服の可能性として, Ca 拮抗剤およびカルモジュリン阻害剤の有用性が示唆された.

26) Flow cytometry による脳腫瘍細胞の生長解析

一種々の培養方法と抗癌剤による変化—

関西医科大学脳神経外科

川上 勝弘, 河本 圭司

河村 悌夫, 松村 浩

同 微生物

伊藤 富由, 大山 昭夫

同 放射線科

赤木 清, 田中 敬正

Flow cytometry を用いた腫瘍細胞の DNA 量ヒストグラムは、その悪性度との相関¹⁾、抗ガン剤の評価²⁾等 cell kinetics の面において有用といわれるが、株化

細胞を用いた実験では、単層培養, in vivo での腫瘍形成、スフェロイド等で cell kinetics は異なると考えられ、臨床応用に際しても種々の条件下での基本的な

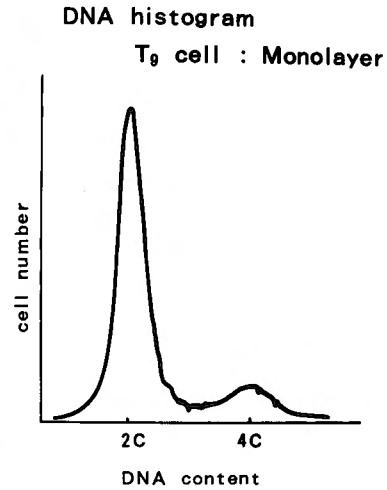
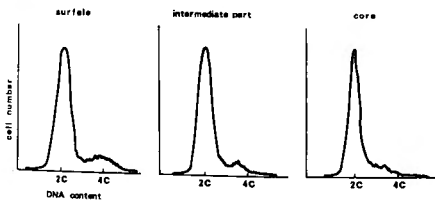
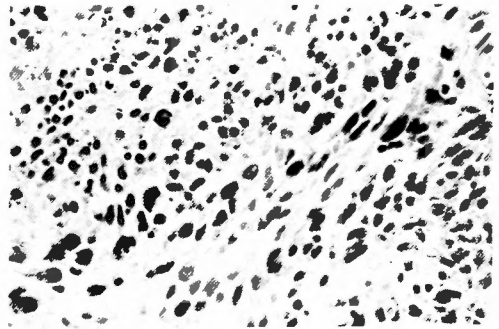
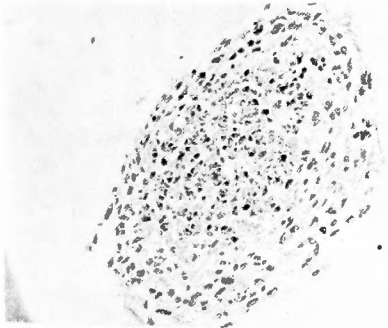
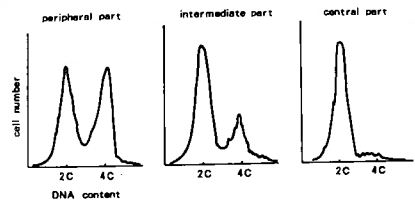


図 1



DNA histogram of different parts of T₉ spheroid

図 2



DNA histogram of different parts of T₉ tumor (in vivo)

図 3

cell kinetics を知る事は重要と考えられる。今回、これら3者の条件下で形態学的変化と、flow cytometry による腫瘍細胞の動態を検索した。〔方法〕rat 脳腫瘍株化細胞である T-9 cell を、単層培養では initiation した翌日 ACNU, 5-FU 各 $10\mu\text{g/ml}$, 24時間接触させ、経時的に DNA 量ヒストグラムを追跡した。回転培養により形成されたスフェロイドでは、部位別による DNA 量ヒストグラムを評価し、in vivo での rat 大腿部皮下接種では、直径 1 cm の腫瘍 size で、ACNU, 5-FU を各 20mg/kg 腹腔内投与し、経時的に DNA 量ヒストグラムを解析した。

〔結果及び考察〕T-9 cell は単層培養下では円形の核を有する双極性の細胞であり、DNA 量ヒストグラムは 2C が80%を占めていた(図1)。ACNU, 5-FU 投与では、接触後24時間より 4C (G2M) が集積した。スフェロイドでの DNA 量ヒストグラムは、surface で単層培養と類似していたが、core では凝縮した核が密存し、分裂は認められず、2C の monopeak に近か

った(図2)。皮下腫瘍では、腫瘍細胞は大小不同の核を有し、pleomorphic な像を呈し、その DNA 量ヒストグラムも腫瘍内層部、中間部、外層部で著明に異なっており、外層部程、G2M 期 4C の割合が高値を示していた(図3)。また、ACNU, 5-FU 投与に対して G2M の集積は認められず、むしろ一時的な減少傾向を示した。

以上、抗ガン剤の判定に際してはこれら種々の培養条件下や、部位別による変動を念頭におき評価する要を指摘した。

〔文献〕

- 1) 河本圭司, 松村浩: Flow cytometry (FCM) による脳腫瘍の悪性度の評価. 癌と臨床 27: 1516-1522, 1981.
- 2) Nomura, K., Hoshiro, T., Knebel, K. Deen, F. and Barker, M.: BCNU-induced perturbation in the cell cycle of 9L rat brain tumor cells. Cancer Treat. Rep. 62: 747-754 1978.